

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/094918 A1

(51) 国際特許分類: A61M 1/14, A61K 9/16,
31/191, 31/7004, 33/06, 33/14, A61P 7/08

プロ株式会社内 Osaka (JP). 佐藤 誠 (SATO, Makoto)
[JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目
9 番 3 号ニプロ株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006092

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 30 日 (30.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-097287 2004 年 3 月 30 日 (30.03.2004) JP
特願2004-111674 2004 年 4 月 6 日 (06.04.2004) JP
特願2004-144223 2004 年 5 月 13 日 (13.05.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ニプロ株
式会社 (NIPRO CORPORATION) [JP/JP]; 〒5318510
大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 甲斐 俊哉 (KAI,
Toshiya) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西
3 丁目 9 番 3 号ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 片山 直
久 (KATAYAMA, Naohisa) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府
大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号ニプロ株式会
社内 Osaka (JP). 横江 淳一 (YOKOE, Junichi) [JP/JP]; 〒
5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号ニ

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR DIALYSIS

(54) 発明の名称: 透析用固形製剤

(57) Abstract: A solid pharmaceutical preparation for dialysis that contains no trace of acetic acid, having substantially the same other electrolyte composition as that of conventional dialysis agents, and that at use can be dispensed in the same manner, excelling in component homogeneity and storage stability; and a process for producing the same. There is provided a solid pharmaceutical preparation for dialysis comprising two pharmaceutical preparations consisting of solid pharmaceutical preparation (A) composed of particles of 100 to 1500 μ m average particle diameter containing at least one electrolyte selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, magnesium chloride and potassium chloride and an organic acid other than acetic acid and/or a salt thereof, and solid pharmaceutical preparation (B) containing baking soda.

(57) 要約: 本発明の目的は、酢酸を全く含有せず、その他の電解質組成が従来の透析剤と実質的に同一であり、使用時の調製方法も同一であり、また成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供するものである。本発明者らは、上記問題を解決するために鋭意検討を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有し、平均粒子径が約 100 μ m ~ 1500 μ m の粒子からなる固形製剤 (A) と、重曹を含有する固形製剤 (B) の 2 つの製剤を含む透析用固形製剤によって、上記課題が解決されることを見だし、本発明に到達した。

WO 2005/094918 A1

明 細 書

透析用固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、血液透析等の血液浄化療法に使用する重炭酸含有透析液を調製するための、電解質成分およびpH調節剤を含む透析用固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 慢性腎不全患者等に行われる、血液浄化療法の最も一般的な療法に血液透析療法(人工透析療法)がある。血液透析治療法では、老廃物の除去、除水を行うほかに、血清電解質濃度の改善、酸塩基平衡の是正等を行うことを目的としている。生体内のアルカリ化剤である重炭酸イオンが小分子であることから、透析によって除去され、重篤な低重炭酸イオン血症をきたすことを予防するために、使用する透析液中には大量のアルカリ化剤が必要となる。したがって、アルカリ化剤として重炭酸塩が最適であることは当然であるが、重炭酸透析液では、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物(炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸金属塩)を生成し、不安定であること、また、細菌が繁殖しやすいことから、長期間の保存が困難であること等の問題があった。

[0003] そこで、酢酸が肝臓で代謝され重炭酸に変換されることを利用して、アルカリ補充を図る方法が確立され、安定した透析液を供給できることから、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析液が使用されるようになった。この結果、高いアルカリ濃度が設定できるようになり、十分な重炭酸の補充が可能となったが、一方、酢酸には血管拡張や心機能の抑制作用がみられ、酢酸の代謝の遅い酢酸不耐症患者には、酢酸に起因する透析不均衡症候群の悪化や透析中血中の CO_2 が大量に透析液中に失われることで、呼吸抑制が生じる等の問題点が出現した。

[0004] その後、透析患者の増加や糖尿病などの対象患者の拡大に伴い、透析不均衡症候群の頻度と重症度が高まり、また通常の透析患者でも透析中の不快感が軽微な無症候透析への要求が増えてきたこと、これらの症状の原因として、酢酸の関与が強く疑われたから、現在では、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析から、炭酸水

素ナトリウムを用いる重炭酸透析が主流となっている。

[0005] 一般に、重炭酸透析では、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオン等を含む電解質成分、pH調節剤および／またはブドウ糖を含む固形製剤である「A剤」と、重炭酸イオンの炭酸水素ナトリウムからなる固形製剤である「B剤」の2剤構成となっている。これは、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物である炭酸金属塩が生成することを防ぐためである。

[0006] また、現在市販されている重曹を含む透析製剤の組成は以下に示したように、重曹透析製剤といってもpH調節剤としての酢酸や酢酸ナトリウム等、以前の酢酸透析ほどではないが、2～12mEq/Lの酢酸が入っているのが現状である。

Na^+	120～150	mEq/L
K^+	0.5～3.0	mEq/L
Ca^+	1.5～4.5	mEq/L
Mg^+	0～2.0	mEq/L
Cl^-	90～135	mEq/L
HCO_3^-	20～35	mEq/L
CH_3COO^-	2.0～12	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

[0007] 当初は、pH調節剤としての2～12mEq/L程度の酢酸または酢酸ナトリウムの添加は問題ないと考えられていたが、酢酸は元来、生体にほとんど存在しないものであるため(0.1mEq/L以下)、最近では透析の長期化に伴い、酢酸に起因すると思われる透析中の頭痛や血圧低下等の臨床症状の発現が問題となっている。また、ダイアライザーの性能の向上等により、酢酸が過度に負荷され循環器に悪影響を及ぼすようになり、酢酸不耐症等、酢酸の毒性は予想以上に強いということが認識されるようになってきた。

[0008] 使用時のカルシウムやマグネシウムの炭酸塩の沈殿を防ぐ目的でクエン酸、クエン酸ナトリウムを使用した製剤に関する技術は従来から知られている(特許文献1)が、酢酸を含有しない製剤(以下、アセテートフリー製剤)に関する処方の開示されていない。また、アセテートフリー製剤に関する技術は、既に公開されているものもあるが

(特許文献2および3)、成分が均一で保存安定性(特に長期の保存安定性)に優れた製剤については、何ら開示されていない。また、重曹と電解質を1つの室に収容した一剤型透析用製剤を製造する目的で、固体有機酸としてクエン酸を使用した製造方法が開示されている(特許文献3～7)が、同時に酢酸ナトリウムを用いた製造方法である。

そこで、酢酸を完全に除去し、従来と同様に生理的な条件下で使用可能な透析用固形製剤の開発が求められてきた。

[0009] 特許文献1:特開平10—87478号公報

特許文献2:特開2003—339853号公報

特許文献3:特開2003—104869号公報

特許文献4:特開平6—335527号公報

特許文献5:特開平6—335528号公報

特許文献6:特開平8—092070号公報

特許文献7:特開平8—092071号公報

特許文献8:特開平8—169836号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、酢酸を全く含有せず、その他の電解質組成が従来の透析剤と実質的に同一であり、使用時の調製方法も同一であり、また成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記問題を解決するために鋭意検討を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有し、平均粒子径が約100 μm ～1500 μm の粒子からなる固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)の2つの製剤を含む透析用固形製剤によって、上記課題が解決されることを見いだし、本発明に到達した。

[0012] すなわち、本発明は、

- (1) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有し、平均粒子径が約 $100\ \mu\text{m}$ ～ $1500\ \mu\text{m}$ の粒子からなる固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)の2つの製剤を含む透析用固形製剤、
- (2) 酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、上記(1)記載の透析用固形製剤、
- (3) 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の電解質を含有するコーティング層に被覆されてなる粒子を含み、該粒子同士が複数個結合している、上記1記載の透析用固形製剤、
- (4) 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程(1)と、
- 工程(1)で得られた粒子に、クエン酸および／又はその塩を含む粒子を混合する工程(2)
- により固形製剤(A)を製造する、上記1記載の透析用固形製剤の製造方法、
- (5) 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により、固形製剤(A)を製造する、上記1記載の透析用固形製剤の製造方法、
- (6) 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有し、該電解質が粒子全体に均一に分布する第1の粒子、ならびに酢酸以外の有機酸および／又はその塩を含む第2の粒子を含有する、上記1記載の透析用固形製剤、
- (7) 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有する粒子であって、該電解質ならびに酢酸以外の有機

酸及び／又はその塩が粒子全体に均一に分布する粒子を含む、上記1記載の透析用固形製剤、

(8) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、造粒物を得る工程(1)、および

該造粒物に、クエン酸及び／又はその塩を含む粒子を混合する工程(2)

により固形製剤(A)を製造する、上記1記載の透析用固形製剤の製造方法、ならびに

(9) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有する水溶液を噴霧乾燥する工程により、固形製剤(A)を製造する、上記1記載の透析用固形製剤の製造方法に関する。

発明の効果

[0013] 本発明の透析用固形製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である有機酸(例えば、クエン酸)および／または有機酸塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

従来の透析用固形製剤においては、酢酸および／または酢酸塩が含まれていたのに対し、本発明の透析用固形製剤では、酢酸および酢酸塩を一切含まず、炭酸水素ナトリウムを主たるアルカリ化剤として含有するため、より生理的な処方であり、透析患者(特に酢酸不耐性患者)等への酢酸に起因する悪影響を防止することができる。また、本発明の透析用固形製剤は、含量均一性が良く、保存安定性に優れており、透析療法を実施している医療機関に十分な量を保管しておくこともできる。

[0014] さらに、本発明の透析用固形製剤において、噴霧乾燥造粒法によって製造された固形製剤(A)中に含まれる造粒物は、電解質が均一に分布した造粒物であり、溶解性にばらつきがない。また、有機酸および／又はその塩として、固体有機酸および／又はその塩を使用しているため、造粒物の強度が向上し、運送時や保管時の微粉の

発生を抑制する効果がある。

- [0015] また、本発明の透析用固形製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である固体有機酸及び／又はその塩を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

さらに、本発明の透析用固形製剤は、従来2.0mEq/mL～12mEq/mL含まれていた酢酸ナトリウムを当量の有機酸塩に置換し、さらに酢酸を固体有機酸に置換することで、調製時に沈殿を生じることなく、またその他の電解質(ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、重炭酸イオン)の濃度が従来の透析用剤と全く同一であり、安全性に優れた透析製剤である。

発明を実施するための最良の形態

- [0016] 本発明の透析用固形製剤は、水に溶解させて、重曹含有透析液を調製するための固形製剤であり、以下の固形製剤(A)および固形製剤(B)を含んでいる。

固形製剤(A)は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有し、平均粒子径が約100 μ m～1500 μ mの粒子からなる固形製剤である。

固形製剤(B)は重曹を含有する固形製剤である。

- [0017] 本発明において、固形製剤(A)は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、pH調節剤として、酢酸以外の有機酸および／またはその塩を含んでいる。固形製剤(A)は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含むことが好ましい。さらに、固形製剤(A)は、ブドウ糖を含んでもよい。

- [0018] 固形製剤(A)中の粒子の平均粒子径とは、上記粒子および他の粒子を含む固形製剤(A)中の全ての粒子の平均粒子径であり、約100 μ m～1500 μ mであることが好ましい。含量均一性の観点から、さらに好ましくは約100～800 μ mで、最も好ましくは約180～800 μ mである。

複数種の粒子(粒子を含む)が固形製剤(A)中に含有される場合は、これらが均一に混合されていることが好ましい。

[0019] 本発明における粒子としては、種々公知の造粒方法によって得られる造粒物やそれらの結合物、あるいは単なる粉末等の粒子も含まれる。これらの粒子は、固形製剤(A)中で均一に混合されていることが好ましく、固形製剤(A)に含まれる少なくとも1種の粒子が、均一に混合されていることが好ましい。

[0020] 少なくとも1種の粒子が造粒物を含む場合、該造粒物は、塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層に覆われた粒子であることが好ましい。

塩化ナトリウムを含む核粒子は、塩化ナトリウムを含有する化合物からなる粒子である。該核粒子は塩化ナトリウムを含有していればよく、塩化ナトリウム単独からなる粒子であっても、又は塩化ナトリウム以外に、酢酸以外の有機酸(例えば、クエン酸等)および／またはその塩(例えば、クエン酸ナトリウム等)を含有していてもよい。

核粒子の平均粒子径は特に限定されないが、通常、平均粒子径は約 $15\mu\text{m}$ ～ $700\mu\text{m}$ 程度である。

[0021] 塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層は、核粒子を実質的に被覆する層であり、必ずしも完全に核粒子を被覆していなくてもよい。該コーティング層は、前記の各成分以外に、酢酸以外の有機酸(例えばクエン酸など)および／または酢酸以外の有機酸の塩(例えば、クエン酸ナトリウムなど)を含有していてもよい。さらに、該コーティング層は、含有する電解質の含量均一性を有していることが好ましい。

[0022] 本発明においては、前記粒子同士が複数個結合していることが好ましい。粒子同士が複数個結合する形態としては、最初に全ての核粒子表面が単独でコーティング層によって被覆された粒子が生成し、その次に該粒子同士がコーティング層を介して結合する場合や、最初に核粒子同士が付着し、その上からコーティング層が形成される場合、あるいは、それらの結合した粒子同士がさらにコーティング層を介して結合する場合などが考えられる。また、核粒子の表面に該コーティング層が形成されるが、最後まで単独で存在する粒子が存在する可能性もあるが、いずれも本発明の目的である成分の均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤を形成する上で同様

の効果がある。

- [0023] 本発明における好ましい電解質組成の1例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸からなる組成が挙げられる。さらに該組成に、ブドウ糖および／またはクエン酸ナトリウムを配合しても良い。各電解質の組成物の好ましい配合量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に下記の表の範囲になるように、適宜決定できる。

Na^+	120～160	mEq/L
K^+	0.5～3.0	mEq/L
Ca^+	1.5～4.5	mEq/L
Mg^+	0～2.0	mEq/L
Cl^-	90～135	mEq/L
HCO_3^-	20～35	mEq/L
有機酸イオン	2.0～20	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

- [0024] 本発明に用いる酢酸以外の有機酸としては、固体有機酸が好ましく、クエン酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれた一種以上の有機酸が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸である。

本発明の透析用固形製剤においては、透析液として調製したときの透析液のpHが約7.0～7.6となる量の有機酸を含有することが好ましい。

有機酸としてクエン酸を使用する場合、本発明の透析用固形製剤には、使用時のpHを約7.2～7.4に調節するために必要な量のクエン酸を含有することが好ましい。このクエン酸の含有量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量によって適宜決定される。

本発明の透析用固形製剤においては、通常、透析液として調製したときの、透析液中のクエン酸イオン濃度が2～20mEq/mLとなる量のクエン酸及び／又はその塩を含有することが好ましい。

- [0025] 酢酸以外の有機酸の塩としては、固形有機酸塩が好ましく、クエン酸ナトリウム、ク

エン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれた一種以上の有機酸塩が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸ナトリウムである。

酢酸以外の有機酸の塩としてクエン酸ナトリウムを使用する場合は、使用時のpHを約7.2～7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量に依存する。

[0026] 本発明の固形製剤(B)は重曹を含有する固形製剤であれば特に限定されないが、重曹の含有量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に、重曹由来のナトリウムが約120～160mEqの範囲であることが好ましい。固形製剤(B)は、さらに酢酸以外の有機酸の塩を含有していてもよい。また、固形製剤(B)は、ブドウ糖を含んでいてもよい。

また、本発明の透析用固形製剤は、固形製剤(A)、固形製剤(B)および別個のブドウ糖を含む固形製剤から構成されるものであってもよい。

[0027] 本発明の透析用固形製剤の製造方法としては、種々公知の透析用固形製剤の一般的な造粒方法を用いることができ、例えば、流動層造粒法、転動流動層造粒法、二重缶式攪拌造粒法のような攪拌造粒法、押し出し造粒法等の湿式造粒法が挙げられる。このうち、流動層造粒法を用いることが好ましく、さらに転動流動層造粒法を用いることが好ましい。

[0028] 本発明の製造方法においては、塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程(1)、および工程(1)で得られた粒子に、クエン酸及び／又はその塩を含む粒子を混合する工程(2)により固形製剤(A)を製造することが好ましい。クエン酸及び／又はその塩を含む粒子には、造粒工程を経たものに限らず、単なるクエン酸及び／又はその塩の粉末等も含まれる。

上記核粒子および／または上記水溶液は、クエン酸および／又はその塩を含有していてもよい。

さらに、前記工程(2)において、あるいは工程(2)の後に、ブドウ糖を混合する工程を含んでいてもよい。

[0029] 本発明の別の製造方法においては、塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムおよびクエン酸含む水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により固形製剤(A)を製造することが好ましい。水溶液中には、クエン酸塩を含んでいてもよい。さらに、この工程の後に、ブドウ糖を混合する工程を含んでいてもよい。

[0030] 本発明の製造方法において用いる、前記核粒子はクエン酸及び／又はその塩を含有していてもよく、また、前記水溶液は、前記の各成分の中どれか一種以上を含有する以外に、酢酸以外の有機酸(例えば、クエン酸)および／または酢酸以外の有機酸の塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を加えて水溶液とすることもできる。

[0031] 本発明の別の形態として、固形製剤(A)は、

(i) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する粒子であって、該電解質が全体に均一に分布する第1の粒子と、酢酸以外の有機酸および／又はその塩を含む第2の粒子を含有するか、あるいは、

(ii) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又はその塩を含有する粒子であって、該電解質と酢酸以外の有機酸および／又はその塩が粒子全体に均一に分布する粒子を含んでいる。

[0032] 電解質が粒子全体に均一に分布する、あるいは、電解質と酢酸以外の有機酸および／又はその塩が粒子全体に均一に分布するとは、該粒子の任意の一部を取り、その成分組成を測定したとき、採取した部分に関わらず、その成分組成が一定であることである。

上記粒子は、前記の電解質成分以外に、酢酸以外の有機酸(例えばクエン酸)及び／又はその塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含有していてもよい。また、ブドウ糖を含有していてもよい。

[0033] 本発明の透析用固形製剤の製造方法としては、透析用固形製剤の製造に用いら

れる、種々公知の噴霧乾燥造粒法を用いることができる。

本発明において、噴霧乾燥造粒法に用いる装置は、一般的な噴霧乾燥装置であればよく、また流動層造粒、転動流動層造粒などの流動層の形成とスプレー乾燥が可能な装置であってもよい。好ましくは、効率よく噴霧乾燥が可能な噴霧乾燥装置を用いる。固形重曹透析用製剤の噴霧乾燥造粒において、噴霧する電解質水溶液に、酢酸を除く有機酸(例えばクエン酸等)および／又は酢酸塩を除く有機酸塩(例えばクエン酸塩等)を溶解させてもよく、さらにブドウ糖を同時に溶解させて噴霧乾燥を行ってもよい。ブドウ糖は水分と熱の影響により一般的な湿式造粒では着色する可能性があるが、本発明の噴霧乾燥によれば、瞬時に造粒・乾燥されて装置外へ排出されるため、このような着色が生じにくいという特長がある。また、ブドウ糖は最後に混合してもよいし、透析液の調製時に適量を添加してもよい。

[0034] 本発明の製造方法においては、

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、第1の粒子を得る工程(1)、および

該粒子に、クエン酸及び／又はその塩を含む第2の粒子を混合する工程(2)により固形製剤(A)を製造することが好ましい。

クエン酸及び／又はその塩を含む第2の粒子には、造粒工程を経たものに限らず、単なるクエン酸及び／又はその塩の粉末等も含まれる。

前記水溶液は、前記の各成分の中どれか一種類以上を含有する以外に、酢酸以外の有機酸(好ましくは、クエン酸)及び／又はその塩(好ましくは、クエン酸ナトリウム)を加えて水溶液とすることもできる。

また、前記水溶液中にブドウ糖を溶解させてもよい。あるいは、工程(2)において、又は工程(2)の後に、ブドウ糖を混合してもよい。

[0035] 本発明の製造工程において、噴霧する液滴径の調整は、電解質を溶解した水溶液の濃度を増加させる、スプレーの噴霧速度を速くする、またはスプレー噴霧の空気圧を低下させることにより液滴径を小さくすることができ、逆に前記電解質水溶液の濃度を低くし、スプレー噴霧速度を遅くし、またはスプレー噴霧空気圧を高めることに

より液滴径を大きくすることができる。

スプレーする電解質水溶液を薄くしすぎると噴霧乾燥に時間がかかり、また濃くしすぎると粗大粒子ができやすくなる。

[0036] クエン酸等の固体有機酸及び／又はその塩は、噴霧乾燥粒子の強度を高め、運送や保管時の微粉の発生を抑制する効果があるため、他の電解質とともに固体有機酸及び／又はその塩を溶解した水溶液を用いて、噴霧乾燥造粒することが好ましい。また、電解質溶液の噴霧乾燥造粒の後に、これらの粉末を混合しても、均一で安定性に優れた透析用固形製剤とすることが可能である。

[0037] 本発明の透析用固形製剤は、通常、総含量として約0.8～1.5重量%の濃度で透析用水に溶解して使用される。

[0038] 以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。なお、本発明は、以下にあげる実施例により限定されるものではない。

実施例 1

[0039] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸83.9重量部を、精製水253.9重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径300 μm の塩化ナトリウム1000重量部に吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径500 μm を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し固形製剤(A)とした。

さらに、固形製剤(A)1155重量部に対して、炭酸水素ナトリウムの385重量部およびブドウ糖164重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれ固形製剤(B)およびブドウ糖固形製剤として、透析用固形製剤を得た。

実施例 2

[0040] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸26.2重量部を、精製水196.1重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径300 μm の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸ナトリウム88.3重量部の混合粉末に、吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、

平均粒子径 $500\ \mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し、固形製剤(A)とした。

さらに、固形製剤(A) 1186重量部に対して、炭酸水素ナトリウムの385重量部およびブドウ糖164重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれ固形製剤(B)およびブドウ糖固形製剤として、透析用固形製剤を得た。

実施例 3

- [0041] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部、クエン酸ナトリウム88.3重量部及びクエン酸83.9重量部を、精製水2400重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\ \mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部に、吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\ \mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し、固形製剤(A)を得た。

実施例 4

- [0042] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部およびクエン酸ナトリウム88.3重量部を、精製水1750重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\ \mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸の混合粉末に、吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\ \mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し、固形製剤(A)とした。

実施例 5

- [0043] 実施例1と同様にして、塩化ナトリウム核粒子を塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及びクエン酸で被覆した顆粒状粒子を得た(平均粒子径約 $500\ \mu\text{m}$)。

これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000gを調製した。平均粒子径 $180\ \mu\text{m}$ のブドウ糖粉末1000重量部を転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度 60°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液500gを噴霧し、平均粒子径が約 $450\ \mu\text{m}$ のブドウ糖粒子を得た。上記顆

粒状粒子2221.9重量部に、ブドウ糖粒子315重量部に添加後、V型混合機で混合して、アルミ包装し、固形製剤(A)を得た。

実施例 6

- [0044] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸26.2重量部を、精製水253.9重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径約300 μ mの塩化ナトリウム1000重量部に吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径約500 μ mを有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し、固形製剤(A)を得た。

炭酸水素ナトリウム385重量部とクエン酸ナトリウム88.3部をV型混合機(V20、徳寿製作所製)で混合し、別の粒子組成物を得た。この粒子組成物をアルミ包装し、固形製剤(B)を得た。

実施例 7

- [0045] 塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部を、精製水170重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している平均粒子径約300 μ mmの塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸83.9重量部の混合粉末に、吸気温度80℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径500 μ mを有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し、固形製剤(A)を得た。

さらに、固形製剤(A)1111重量部に対して、炭酸水素ナトリウムの470重量部およびブドウ糖164重量部をそれぞれ別々にアルミ包装し、それぞれ固形製剤(B)およびブドウ糖固形製剤として、透析用固形製剤を得た。

実施例 8

- [0046] 実施例1と同様の方法で固形製剤(A)を得た。

クエン酸ナトリウム88.3重量部を水50重量部に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01、パウレック社製)中で流動している炭酸水素ナトリウム385重量部に、吸気温度60℃、ローター回転数300の条件下で前記水溶液を噴霧して乾燥させ、平均粒子径約250 μ mの顆粒状粒子を得、アルミ包装して固形製剤(B)とした。

[0047] (試験例1)

上記実施例1～8で得られた各試料の固形製剤(A)から、任意に10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合(%)及びCV(%) (変動係数)を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウム、はイオンクロマトグラフ、クエン酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。測定結果を表1に示す。

表1において、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

[0048] [表1]

	Na	K	Ca	Mg	クエン酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	100.2 ±0.22	99.5 ±0.21	99.6 ±0.47	98.1 ±0.36	98.3 ±0.25	101.2 ±0.12	—
実施例2	101.7 ±0.12	98.3 ±0.33	98.4 ±0.41	99.1 ±0.35	99.1 ±0.36	101.1 ±0.35	—
実施例3	101.6 ±0.43	100.3 ±0.61	99.4 ±0.25	98.6 ±0.32	98.7 ±0.38	101.2 ±0.35	—
実施例4	100.1 ±0.15	99.6 ±0.52	100.1 ±0.27	99.1 ±0.13	99.6 ±0.41	100.9 ±0.42	98.7 ±0.67
実施例5	100.3 ±0.16	98.6 ±0.23	100.4 ±0.31	99.5 ±0.38	98.4 ±0.25	100.8 ±0.26	99.4 ±0.71
実施例6	101.0 ±0.35	99.4 ±0.37	99.6 ±0.51	98.9 ±0.61	99.2 ±0.22	100.9 ±0.25	—
実施例7	100.9 ±0.24	99.4 ±0.41	99.2 ±0.46	98.7 ±0.54	99.4 ±0.41	101.1 ±0.28	—
実施例8	101.2 ±0.34	99.6 ±0.62	99.2 ±0.48	99.1 ±0.51	98.8 ±0.35	100.7 ±0.31	—

平均値±CV(%)

[0049] (試験例2)

実施例1、実施例2および実施例5～8の固形製剤(A)を、各々50gサンプリングし、アルミ包装容器に充填し、安定性試験用サンプルを各実施例について15サンプルずつ作成した。安定性試験用サンプルを、40℃、湿度75%の条件下で保管し、保管

開始時および1箇月後に、安定性試験用サンプル中の固形製剤について、性状及び含量を測定した。性状及び含量の測定結果を表2に示す。表2の結果から明らかのように、実施例1、2および5～8のいずれの製剤も、40℃、湿度75%の条件下で、1箇月間の安定性を維持していた。

[0050] [表2]

		開始時	1箇月
実施例1	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.2±0.22
		K	99.5±0.21
		Ca	99.6±0.47
		Mg	98.1±0.36
		クエン酸	99.3±0.39
		Cl	101.2±0.12
		Glu	—
実施例2	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.7±0.12
		K	98.3±0.33
		Ca	98.4±0.41
		Mg	99.1±0.35
		クエン酸	99.1±0.36
		Cl	101.1±0.35
		Glu	—
実施例5	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.3±0.16
		K	98.6±0.23
		Ca	100.4±0.31
		Mg	99.5±0.38
		クエン酸	98.4±0.25
		Cl	100.8±0.26
		Glu	99.4±0.71

実施例 6	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.0±0.35	101.2±0.23
		K	99.4±0.37	99.1±0.34
		Ca	99.6±0.51	99.5±0.52
		Mg	98.9±0.61	99.3±0.51
		クエン酸	99.2±0.22	99.6±0.35
		Cl	100.9±0.25	100.2±0.36
実施例 7	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.9±0.24	100.1±0.35
		K	99.4±0.41	99.3±0.41
		Ca	99.2±0.46	99.5±0.44
		Mg	98.7±0.54	99.1±0.41
		クエン酸	99.4±0.41	98.6±0.42
		Cl	101.1±0.28	101.4±0.37
実施例 8	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2±0.34	101.2±0.41
		K	99.6±0.62	100.1±0.56
		Ca	99.2±0.48	99.3±0.34
		Mg	99.1±0.51	98.9±0.35
		クエン酸	98.8±0.35	99.3±0.52
		Cl	100.7±0.31	100.9±0.34

実施例 9

[0051] 塩化ナトリウム1000重量部、塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸83.9重量部を、精製水2重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。該水溶液を用いた噴霧乾燥造粒を、噴霧乾燥造粒機(ニュースピードドライヤーSTREA-1型、パウレック製)中において、吸気温度120℃、排気温度80℃の条件で行った。その結果、平均粒子径約500 μ mを有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装し固形製剤(A)とした。

さらに、固形製剤(A)1155重量部に対して、炭酸水素ナトリウム385重量部をアルミ包装し固形製剤(B)として、固形製剤(A)および固形製剤(B)からなる透析用固形製剤を得た。

実施例 10

[0052] 塩化ナトリウム1000重量部、塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸26.2重量部を、精製水2625重量部に完全

に溶解し水溶液を調製した。該水溶液を用いた噴霧乾燥造粒を、噴霧乾燥造粒機（ニュースピードドライヤーSTREA-1型、パウレック製）中において、吸気温度120℃、排気温度80℃の条件で行った。その結果、平均粒子径約500 μ mを有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子に1097.3重量部にクエン酸ナトリウム88.3重量部を、V型混合機で約10分間混合し、この顆粒状混合物をアルミ包装し固形製剤(A)とした。

さらに、固形製剤(A) 1186重量部に対して、炭酸水素ナトリウム385重量部をアルミ包装し固形製剤(B)として、固形製剤(A)および固形製剤(B)からなる透析用固形製剤を得た。

実施例 11

[0053] 実施例9と同様にして、顆粒状粒子を得た（平均粒子径約500 μ m）。

これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000gを調製した。平均粒子径180 μ mのブドウ糖粉末1000gを転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度60℃、ローター回転数300rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液500gを噴霧し、平均粒子径が約450 μ mのブドウ糖粒子を得た。

上記顆粒状粒子1155重量部に、ブドウ糖粒子164重量部に添加し、V型混合機で約10分間混合し、この顆粒状混合物をアルミ包装し固形製剤(A)とした。

さらに、固形製剤(A) 1314重量部に対して、炭酸水素ナトリウム385重量部をアルミ包装し固形製剤(B)として、固形製剤(A)および固形製剤(B)からなる透析用固形製剤を得た。

[0054] （試験例3）

上記実施例9～11で得られた各試料の固形製剤(A)から、任意に10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合(%)及びCV(%)（変動係数）を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウム、はイオンクロマトグラフ、クエン酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。

[0055] [表3]

	Na	K	Ca	Mg	クエン酸	Cl	ブドウ糖
実施例 9	101.1 ±0.31	99.8 ±0.35	99.3 ±0.42	99.3 ±0.37	99.6 ±0.36	100.4 ±0.27	—
実施例 10	100.9 ±0.22	99.6 ±0.37	98.8 ±0.42	98.6 ±0.26	100.4 ±0.46	100.8 ±0.19	—
実施例 11	100.8 ±0.29	99.3 ±0.45	99.1 ±0.35	100.3 ±0.45	99.2 ±0.48	100.2 ±0.21	98.7 ±0.49

(mean±CV%)

表3より、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

[0056] (試験例4)

実施例9～11の各サンプル固形製剤(A)50gの充填量で、アルミ包装を行い、40℃、75%RHで安定性試験を行い、各測定時点で、性状及び含量を測定した。

粉末透析液の安定性結果(アルミ包装)を表4に示す。

[0057] [表4]

			開始時	1箇月
実施例 9	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101. 1±0. 31	101. 3±0. 33
		K	99. 8±0. 35	99. 1±0. 30
		Ca	99. 3±0. 42	99. 4±0. 39
		Mg	99. 3±0. 37	100. 3±0. 29
		クエン酸	99. 6±0. 36	99. 1±0. 41
		Cl	100. 4±0. 27	100. 1±0. 35
	Gl u	—	—	
実施例 10	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100. 9±0. 22	101. 3±0. 25
		K	99. 6±0. 37	99. 3±0. 31
		Ca	98. 8±0. 42	99. 4±0. 51
		Mg	98. 6±0. 26	99. 1±0. 26
		クエン酸	100. 4±0. 46	100. 6±0. 23
		Cl	100. 8±0. 19	101. 3±0. 34
	Gl u	—	—	
実施例 11	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100. 8±0. 29	101. 1±0. 38
		K	99. 3±0. 45	99. 5±0. 29
		Ca	99. 1±0. 35	100. 1±0. 42
		Mg	100. 3±0. 45	100. 3±0. 41
		クエン酸	99. 2±0. 48	99. 4±0. 44
		Cl	100. 2±0. 21	101. 3±0. 29
	Gl u	98. 7±0. 49	99. 4±0. 52	

産業上の利用可能性

[0058] 本発明の透析用固形製剤は、透析治療実施前に水に溶解し、透析液として医療用に用いることができる。

請求の範囲

- [1] 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有し、平均粒子径が約 $100\ \mu\text{m}$ ～ $1500\ \mu\text{m}$ の粒子からなる固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)の2つの製剤を含む透析用固形製剤。
- [2] 酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、請求項1記載の透析用固形製剤。
- [3] 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の電解質を含有するコーティング層に被覆されてなる粒子を含み、該粒子同士が複数個結合している、請求項1記載の透析用固形製剤。
- [4] 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程(1)と、
工程(1)で得られた粒子に、クエン酸および／又はその塩を含む粒子を混合する工程(2)
により固形製剤(A)を製造する、請求項1記載の透析用固形製剤の製造方法。
- [5] 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程により、固形製剤(A)を製造する、請求項1記載の透析用固形製剤の製造方法。
- [6] 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有し、該電解質が粒子全体に均一に分布する第1の粒子、ならびに酢酸以外の有機酸および／又はその塩を含む第2の粒子を含有する、請求項1記載の透析用固形製剤。
- [7] 固形製剤(A)中に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質、ならびに酢酸以外の有機酸及

び／又はその塩を含有する粒子であって、該電解質ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩が粒子全体に均一に分布する粒子を含む、請求項1記載の透析用固形製剤。

- [8] 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、造粒物を得る工程(1)、および
該造粒物に、クエン酸及び／又はその塩を含む粒子を混合する工程(2)
により固形製剤(A)を製造する、請求項1記載の透析用固形製剤の製造方法。
- [9] 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質ならびに酢酸以外の有機酸及び／又はその塩を含有する水溶液を噴霧乾燥する工程により、固形製剤(A)を製造する、請求項1記載の透析用固形製剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61M1/14, A61K9/16, 31/191, 31/7004, 33/06, 33/14, A61P7/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61M1/14, A61K9/16, 31/191, 31/7004, 33/06, 33/14, A61P7/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2003-339853 A (Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December, 2003 (02.12.03), Par. Nos. [0006] to [0015] (Family: none)	1, 2 3-9
Y	JP 2002-102337 A (Nipro Corp.), 09 April, 2002 (09.04.02), Par. Nos. [0014] to [0020] & US 2002/0061338 A1 & EP 1192961 A2	3-9
A	JP 2002-282353 A (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 October, 2002 (02.10.02), Full text; all drawings (Family: none)	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 July, 2005 (01.07.05)

Date of mailing of the international search report

19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61M1/14, A61K9/16, 31/191, 31/7004, 33/06, 33/14, A61P7/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61M1/14, A61K9/16, 31/191, 31/7004, 33/06, 33/14, A61P7/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2003-339853 A (清水製薬株式会社) 2003.12.02, 第【0006】 - 【0015】欄 (ファミリーなし)	1, 2 3-9
Y	JP 2002-102337 A (ニプロ株式会社) 2002.04.09, 第【0014】 - 【0020】欄 & US 2002/0061338 A1 & EP 1192961 A2	3-9
A	JP 2002-282353 A (富田製薬株式会社) 2002.10.02, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.07.2005

国際調査報告の発送日

19.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3E

9141

電話番号 03-3581-1101 内線 3346